

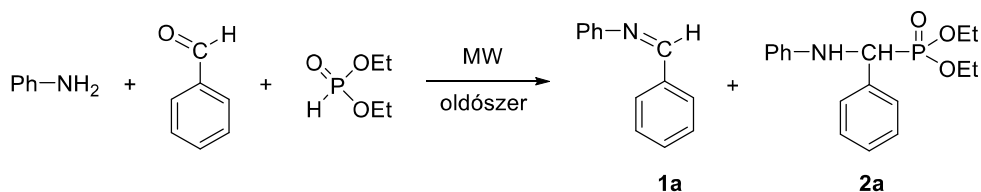
FOSZFORORGANIKUS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE MULTIKOMPONENSÚ REAKCIÓKKAL

**Bálint Erika, Tajti Ádám, Tóth Nóra, Rávai Bettina, Szabó Kármén, Javad Iskanderov,
Kovács Botond**

*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111
Budapest, Budafoki út 8.*

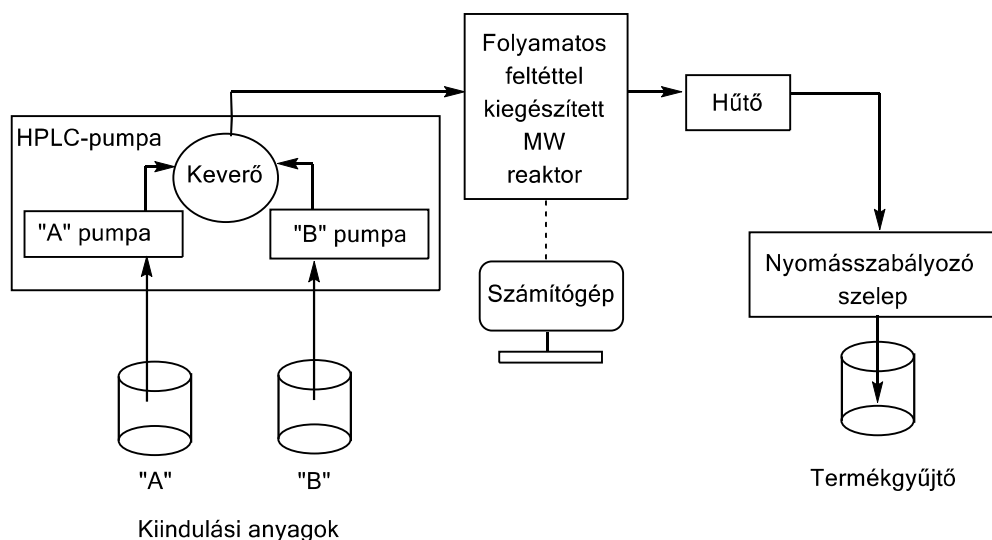
A foszfororganikus vegyületek az élet számos területén töltenek be fontos szerepet; széles körben alkalmazzák őket a szerves kémiában, a gyógyászatban, valamint a mezőgazdaságban és a műanyagiparban egyaránt.[1] Az α -aminofoszfónátok az α -aminosavak szerkezeti analógjaiként potenciális bioaktivitással rendelkeznek.[2,3] A foszfónát oldalláncot tartalmazó heterociklusos származékok különleges fizikai és kémiai tulajdonságaikból kifolyólag régóta jelentős érdeklődésre tartanak számot.[4,5] Az említett vegyületekhez leghatékonyabban multikomponensű reakciókon keresztül juthatunk, melyeket nagy atomhatékonyság, gyors, egyszerű és környezetbarát megvalósíthatóság, valamint idő- és energiatakarékosság jellemez.[6] A mikrohullámú (MW) technika és a multikomponensű reakciók ötvözésével további új lehetőségek nyílnak meg aciklusos és heterociklusos foszforvegyületek gyors és hatékony előállítására.[3,4]

Kutatómunkánk során célul tűztük ki α -aril- α -aminofoszfónátok előállítását Kabachnik–Fields-reakcióval folyamatos MW reaktorban.[7] Célunk egyrészt a kondenzáció áramlások kémia kompatibilis megvalósítása volt a zöldkémia kívánalmainak figyelembevételével, másrészt a termékek előállítása nagyobb méretben. A reakciót először szakaszos üzemben optimalizáltuk az anilin, benzaldehid és dietil-foszfít modellreakcióján keresztül, katalizátor hozzáadása nélkül (1. ábra). A folytonos megvalósíthatóság érdekében, különböző oldószerekben (dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, acetonitril, etanol) vizsgáltuk a kondenzációt, ugyanis az áramló közegnek a teljes rendszerben homogén és kis viszkozitású folyadéknak kell lennie. Tanulmányoztuk továbbá a hőmérséklet, a reakcióidő és a dietil-foszfít molaritásának hatását a konverzióra nézve. A kondenzáció során *N*-benzilidén-anilin (**1a**), mely a benzaldehid és anilin reakciója során keletkezett, és dietil-fenilamino-fenilmetilfoszfónát (**2a**) képződését tapasztaltuk. A legjobb eredményt etanolban, 3 ekvivalens dietil-foszfittal, 100 °C-on 30 perc alatt érték el, ekkor szelektíven csak a várt α -aril- α -aminofoszfónát (**2a**) keletkezett.

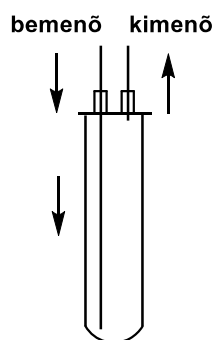


1. ábra: Az anilin, benzaldehid és dietil-foszfít Kabachnik–Fields-reakciója szakaszos MW reaktorban

Az anilin, benzaldehid és dietil-foszfít folyamatos Kabachnik–Fields-reakcióját egy saját fejlesztésű folyamatos MW rendszerben valósítottuk meg (2. ábra), mely egy HPLC pumpából, egy kereskedelmi forgalomban kapható áramlási cellát (3. ábra) tartalmazó CEM Discover MW reaktorból, egy hűtőkörből, egy nyomásszabályzó szelepből és egy termékgyűjtőből áll. A kiindulási vegyületek közül az aldehid és az amin, illetve az aldehid és a dialkil-foszfít már szobahőmérsékleten reagálnak egymással, imint, illetve α -hidroxifoszfónátot képezve, így az aldehidet külön adagoltuk („A” pumpa) a másik két komponenstől („B” pumpa). Optimalizálást követően, a legjobb eredményt 2 ekvivalens dietil-foszfittal, 100 °C-on 25 perces tartózkodási idővel (0,28 ml/perc áramlási sebességgel) érték el.

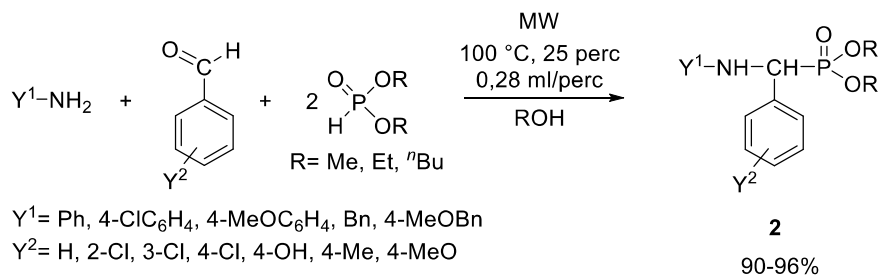


2. ábra: Folyamatos MW rendszer sematikus ábrája a kétpumpás adagoló egységgel



3. ábra: Áramlási cella sematikus ábrája

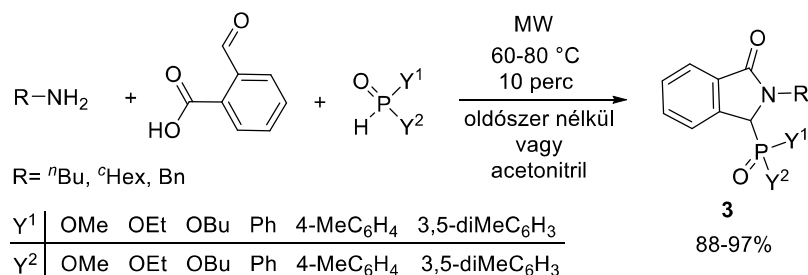
A folyamatos Kabachnik–Fields-reakciót az optimális körülmények között, további aminokkal, benzaldehidekkel és dialkil-foszfítokkal is elvégeztük (4. ábra). Összesen 13 α -aril- α -aminofoszfónátot (2) állítottunk elő kiváló (90-96%) termeléssel. A szakaszos reakciókhoz képest folyamatos módon, rövidebb idő alatt és kisebb foszfít-felesleggel sikerült megvalósítanunk a kondenzációkat. Emellett nagyobb, 1,7-2,2 g/h produktivitást értünk el.



4. ábra: α -Aril- α -aminofoszfónátok előállítása folyamatos Kabachnik–Fields-reakcióval

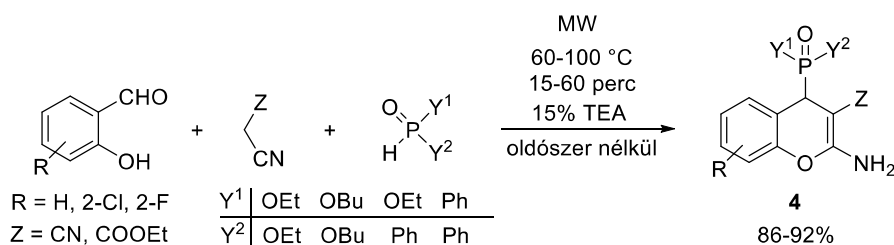
Vizsgáltuk izoindolin-foszfónátok és izoindolin-foszfín-oxidok (3) szintézisét is primer aminok, formilbezoosav és dialkil-foszfítok vagy szekunder foszfín-oxidok módosított Kabachnik-Fields-reakciójával (5. ábra). A kondenzációkat hatékonyan valósítottuk meg MW besugárzás hatására, 60-80

°C-on 10 perc alatt, katalizátor és a dialkil-foszfítok esetén oldószer nélkül. Szekunder foszfin-oxidok esetén a homogenitás biztosítása érdekében, a reakciókat kis mennyiségű acetonitrilben hajtottuk végre.



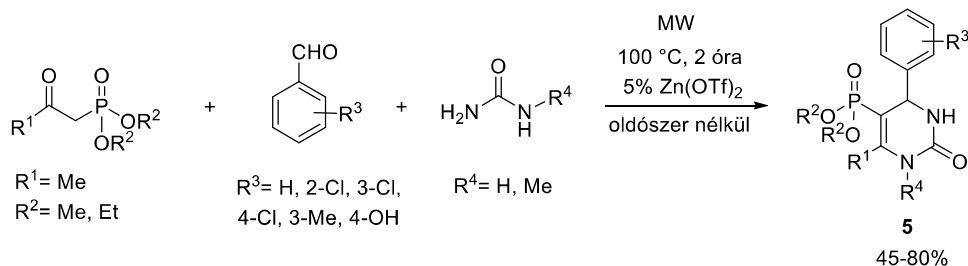
5. ábra: Izoindolin-foszfónatok és izoindolin-foszfin-oxidok szintézise

Célul tűztük ki (2-amino-4*H*-kromenil)foszfónát-származékok (**4**) előállítását is szalicilaldehidek, malonitril vagy etil-cianoacetát és különféle >P(O)H reagensok kondenzációjával (6. ábra). A reakciókat 15% trietil-amin jelenlétében, oldószer nélkül végeztük el MW reaktorban, és kiváló termeléssel (86-92%) jutottunk a megfelelő kromén-származékokhoz (**4**).



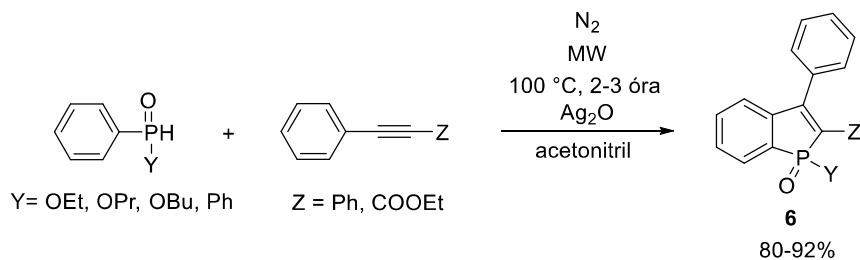
6. ábra: (2-Amino-4*H*-kromenil)foszfónát-származékok előállítása

Hatékony eljárást dolgoztunk ki foszfónát oldalláncot tartalmazó dihidropirimidinon-származékok (**5**) szintézisére is MW körülmények között (7. ábra). A β-ketofoszfónatok, aldehidek és karbamid-származékok Biginelli-reakcióját 5% cink-triflát katalizátor jelenlétében, oldószer nélkül hajtottuk végre, 100 °C-on 2 órás reakcióidővel. A kívánt heterociklusos vegyületekhez (**5**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 45-80%-os termeléssel jutottunk.



7. ábra: 5-Dialkoxifoszfóril-6-metil-4-aryl-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onok előállítása Biginelli-reakcióval

Végül benzofoszfóril-származékok (**6**) előállítását tanulmányoztuk alkil-fenil-*H*-foszfinátok vagy difenilfoszfin-oxid és acetilén-származékok oxidatív addíciójával (8. ábra). A reakciókat MW reaktorban, ezüst(I)-oxid jelenlétében, acetonitrilben végeztük el, 100 °C-on 2-3 óra alatt.



8. ábra: Benzofoszfol-származékok előállítása oxidatív addícióval

Összefoglalásként elmondható, hogy hatékony, környezetbarát és méretnövelt eljárást dolgoztunk ki α -aryl- α -aminofoszfónátok (**2**) előállítására Kabachnik–Fields-reakcióval, folyamatos MW reaktorban. Sikeresen valósítottuk meg foszfónát- vagy foszfin-oxid oldalláncot tartalmazó izoindolin-, kromén-, valamint dihidropirimidinon-származékok szintézisét is többkomponensű reakciókon keresztül, továbbá benzofoszfolok előállítását oxidatív addícióval. Az előállított új származékok szerkezetét ^{31}P , ^{13}C és ^1H NMR spektroszkópiával, illetve HRMS vizsgálatokkal igazoltuk. A vegyületek biológiai aktivitásának vizsgálata folyamatban van.

- [1] SPR - Organophosphorus Chemistry; D. W. Allen, D. Loakes, J. C. Tebby (eds.), Vol. 45., RSC Cambridge, 2016.
- [2] V. P. Kukhar, H. R. Hudson; Aminophosphonic and Aminophosphinic acids: Chemistry and Biological Activity, Wiley, Chichester, 2000.
- [3] E. Bálint, A. Tripolszky, Á. Tajti; Synthesis of α -aminophosphonates by the Kabachnik–Fields reaction and by the Pudovik reaction, In: Keglevich, G. (ed.) Organophosphorus Chemistry, Berlin: Walter de Gruyter GmbH, 2018, Ch. 6, pp. 108-147.
- [4] M. Haji; *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016** (12) 1269-1301.
- [5] Phosphorus Heterocycles II, R. K. Bansal (ed.) Topics in Heterocyclic Chemistry, Springer, Berlin, 2010, Vol. 21.
- [6] Multicomponent Reactions, J. Zhu, H. Bienayme (eds.) Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2005.
- [7] E. Bálint, Á. Tajti, K. Ladányi-Pára, N. Tóth, B. Mátravölgyi, G. Keglevich; *Pure Appl. Chem.* **2019** (91) 67-76.

Köszönetnyilvánítás: A kutatás az NKFIH FK123961 és FIEK_16-1-2016-0007 pályázat részfinanszírozásával, a Servier-Beregi Ösztöndíj, a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (BO/00278/17/7), valamint az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-18-4-BME-131) támogatásával készült.